Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau
Direktor: Professor Fr. Henke

Über die primären malignen Bindegewebsgeschwülste der Leber mit Beschreibung eines Falles von primärem malignen Hämangioendotheliom der Leber.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin und Chirurgie
bei der

Medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Alexander Blumberg
Volontärarzt in Breslau.

1924.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent:
Professor Dr. Henke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Vater gewidmet.

Nach der alten Beobachtung von Virchow gehören Primärturmoren in Organen, in denen sich häufig Metastasen finden, zu den Seltenheiten pathologischen Geschehens und umgekehrt finden sich in den Organen, in welchen primäre Geschwülste ihren Ausgang nehmen, selten Metastasen. Als Beispiel für den letzten Fall könnte der Magen, als Beispiel für den ersten die Leber angeführt werden. Es ist bekannt, wie häufig ein Magencarcinom Metastasen setzt, selten begegnet man dagegen im Magen metastasische Tumoren. Die Leber hingegen kann als Prädilektionsstelle für Metastasen angesehen werden. Es ist das begreiflich, wenn man ihre eigenartige Stellung im Gefässsystem des Körpers sich vor Augen hält; alles was vom Darmtraktus und der Milz mit dem venösen Blutstrom fortgeschwemmt wird, muss durch die Leber, aber auch in den allgemeinen Kreislauf gelangte Geschwulstpartikelchen können sich gerade in der Leber besonders gut festsetzen. Die langsame Blutzirkulation in diesem Organ spielt hierbei sicher auch eine nicht unwesentliche Rolle.

Unter den an sich schon seltenen primären Lebertumoren ist das Carcinom noch das relativ häufigste, entsprechend seiner Häufigkeit in der Onkologie überhaupt. Was das Sarkom anlangt, so hat Virchow in seiner Geschwulstlehre das Vorkommen von primären Lebersarkomen vollkommen in Abrede gestellt. Doch sind im Laufe der Zeit eine Anzahl beschrieben worden; bei einer Reihe ist es jedoch zweifel-

haft, ob sie nicht doch Metastasen von Sarkomen anderer Organe waren. Doch ist es bei einem grossen Teil von ihnen bewiesen, dass die Leber der primäre Sitz der Neubildung war.

So stellte Scheidemandel, nachdem Arnold 1890 schon 23 primäre Lebersarkome erwähnt hatte, im Jahre 1903 27 Fälle aus der Literatur zusammen, von denen er seinen Fall eingerechnet allerdings nur 18 als sicher primär anerkennt. Im gleichen Jahre gibt noch Marx anlässlich der Beschreibung eines neuen Falles unter Berücksichtigung der Arbeit Scheidemandels eine Literaturübersicht, die auch die ausländischen Veröffentlichungen in weitem Masse enthält, und referiert kurz über 46 Arbeiten. Er ist der Ansicht, dass bei einer grossen Anzahl von ihnen die Diagnose primäres Lebersarkom keineswegs sicher steht. Er rechnet dazu einmal die Fälle, die nur teilweise oder überhaupt nicht zur Sektion kamen oder bei denen kein genauer Sektionsbericht mitgeteilt wurde. Marx beleuchtet weiter kritisch die Fälle, bei denen in anderen Organen Tumorknoten gefunden wurden, kommt aber doch zu dem Schluss, dass noch eine grosse Anzahl sicherer Fälle von primärem Lebersarkom übrig bleibt, wenn auch eine Reihe unsicherer Fälle ausgeschaltet werden muss.

Betrachtet man nun diese Lebersarkome kritisch, so sieht man, dass sie auf das männliche und weibliche Geschlecht ziemlich gleichmässig verteilt sind. Auch ist ein bestimmtes Lebensalter nicht besonders bevorzugt. Bei den mehrfachen Fällen bei Neugeborenen fällt, wie auch Marx bereits erwähnt, das gleichzeitige Vorkommen von Tumoren der Nebennieren auf.

Die klinischen Erscheinungen bei den primären Sarkomen der Leber bieten kein typisches Bild. Gefunden wird meist ein mehr oder minder grosser Tumor der Leber mit seinen Folgezuständen, wie Ascites, Oedeme, Ikterus. Doch variieren diese Erscheinungen sehr in ihrem Vorkommen. Häufig wurde auch Fieber beobachtet. In vielen

Fällen begann die Erkrankung mit Schmerzen in der Oberbauchgegend und Störungen von seiten des Magen-Darmkanals. Kachexie ist mitunter, aber nicht immer vorhanden. Bemerkenswert ist noch, dass klinisch einige Fälle für Carcinom gehalten wurden. In je zwei Fällen war die klinische Diagnose auf Echinococcus und Leberabscess gestellt worden. Kümmel operierte einen Fall wegen angeblichem Gallenblasenleiden; erst bei der Operation wurde entdeckt, dass es sich um einen Lebertumor handelt. Bei dem von Scheidemandel veröffentlichten Fall wurde die Operation in der Annahme vorgenommen, es liege ein sekundär infiziertes Hämatom vor.

Was nun das makroskopische Aussehen der primären Lebersarkome anlangt, so kann man verschiedene Formen unterscheiden. Fast immer wird jedoch eine Vergrösserung des Organs angegeben. Nach Marx soll die Leber bei dem von Walch untersuchten Fall zum Beispiel über 22 kg gewogen haben. Es ist das wohl das grösste Gewicht, das je bei einem primären Lebersarkom angegeben wurde. Bei den meisten veröffentlichten Fällen war die Leberoberfläche mehr oder minder stark gehöckert. Zum Teil war vorwiegend der rechte Leberlappen befallen, so bei Arnold, Karl Fischer und bei dem zweiten Fall von Schönberg. Mitunter ist nur ein grosser Tumorknoten vorhanden, der mehr oder minder vom umgebenden Lebergewebe scharf abgegrenzt ist. Die multiplen Tumorknoten sind teils markig weiss oder gelb, teils dunkelrot und vielfach schwammig aussehend, oder sie enthalten geronnenes Blut. Diese Form, bei der die Leber von einer Anzahl von Knoten durchsetzt wird, ist anscheinend die häufigste. In drei Fällen, nämlich in den von Orth, Pepper und West beschriebenen, waren diffuse Geschwulstmassen vorhanden und von normalem Lebergewebe nur noch sehr wenig zu sehen. Metastasen fanden sich meist und zwar in den verschiedensten Organen. Nur in verhältnismässig wenigen Fällen wurden keine gefunden, so nicht von Wind-

rath, von Arnold bei seinem ersten Fall, von Kahlden, Steinhaus, Karl Fischer und (nach Scheidemandel) von Hörup und Bramwell.

Histologisch handelt es sich nach Borst bei den primären Bindegewebsgeschwülsten der Leber in ihrer grossen Mehrzahl um Angiosarkome und Rundzellensarkome. Aschoff trennt von den Sarkomen ihrer Histogenese nach „die seltenen Tumoren der Leber", „die als Hämangioendotheliome bezeichnet werden". Nach Ziegler stellen diese „eine Gruppe von organoiden Sarkomen dar, bei welchen die Blutgefässwände einen besonderen Anteil an dem Aufbau der Geschwülste nehmen und einen charakteristischen Bestandteil der Geschwülste darstellen". Entgegen Aschoff hält er das Hämangioendotheliom für „eine Form der Hämangiosarkome". Es entsteht dadurch, dass in präexistierenden Blutgefässen oder in Blutgefässen neuer Bildung, in Hämangiomen, eine höhere Ausgestaltung und eine Vermehrung der Endothelien stattfindet derart, dass mit cubischem oder cylindrischem Endothel ausgekleidete Blutgefässräume oder mit solchen Zeilen vollkommen ausgefüllte Kanäle entstehen". Die Form, „die dadurch zustande kommt, dass die Aussenwand und die nächste Umgebung der Gefässe in Wucherung geraten, so dass die Gefässröhren von einem mehr oder weniger dicken Zellmantel umgeben werden", bezeichnet Ziegler als Hämangiosarkome in engerem Sinne oder auch Peritheliome. Henke vertritt die Auffassung, man ist oft geneigt, den Ursprung dieser Geschwülste in der sogenannten Perithelhaut der adventiellen Gefässscheiden zu sehen, deren physiologisches Vorkommen noch strittig ist, insbesondere ihre Identität mit der endothelialen Auskleidung der Lymphräume der Gefässadventitia. Er fasst alle solche Geschwülste als Hämendotheliome der adventiellen Scheiden zusammen, „wo in evidenter Weise Blutgefässe, oder auch Endothelröhren mit Blut von Zellmänteln kubischer oder auch cylindrischer Form umgeben sind". In der Literatur bestehen nach Scheidemandel

auch vier Fälle von angeblich primären melanotischen Bindegewebsgeschwülsten der Leber, von denen der eine als melanotisches Endotheliom bezeichnet wird. Das Vorkommen von primären Melanosarkomen in der Leber ist bestritten. Marx hält es jedoch für möglich und stützt diese seine Auffassung einmal auf die Beziehungen, die zwischen den Melanosarkomen und Angiosarkomen bestehen, auf die bereits Arnold hingewiesen hat, und darauf, dass die bindegewebigen Bestandteile der Leber sich aus dem retroperitonalen Zellgewebe entwickeln und dass dort wie im orbitalen Fett sicher Melanosarkome vorkommen. Primäre Angiosarkome in der Leber können als ganz sicher angenommen werden. Man kann hierzu die Fälle von Arnold, Peyser, Israel, v. Kahlden, de Haan, Scheidemandel, Marx und die von diesem angeführten von Bramwell und Leith und Pepere rechnen. Bei fast allen wird vermutet, dass der Tumor von der Gefässwandung seinen Ursprung genommen hat. Häufig finden sich Hämorrhagien und Nekrosen oder auch teleangiektatische Räume wie bei Fall Israel und Peyser. Auch Riesenzellen wurden festgestellt (v. Kahlden, Steinhaus, de Haan, Marx). Die bei weitem häufigste Form der primären malignen Bindegewebsgeschwülste der Leber dürften der Literatur nach zu urteilen die Rund- und Spindelzellensarkome sein. Ihren Ausgangspunkt nehmen sie wohl meistens von dem interacinösen Bindegewebe. Windrath schien es, dass bei seinem Fall die Infiltrate der Spindelzellen in der äusseren Schicht der Pfortader ihren Ursprung haben. Oft fehlt eine Beobachtung über den Ausgangspunkt. Von seltneren Sarkomen wurden in der Leber noch gesehen Lymphosarkome von Wagner, Howarth, Tooth, Peper (citiert nach Scheidemandel) und von de Ruyter und zwei Fälle von Sarkoma phyllodes von Naunyn und Rehn (citiert nach Marx). Dass in der Leber primäre Lymphosarkome entstehen, ist pathologisch-anatomisch kaum zu erklären und ihr Vorkommen dürfte abzulehnen sein. Sie werden auch von

Marx als nicht ganz sicher angesehen, da es sich bei ihnen auch um eine leukämische Neubildung handeln kann und ausserdem bei einer Anzahl Tumoren in anderen Organen festgestellt wurden, es also nicht auszuschliessen ist, dass die Geschwulstbildung in der Leber metastatisch war.

Bei vielen der angeführten Fälle wird auf einen ausgesprochenen alveolären Bau des Tumors besonders hingewiesen (Arnold, de Ruyter, v. Kahlden, de Haan, Windrath).

Bei allen Sarkomen bietet die Leber die üblichen Bilder, wie sie bei Tumoren dieses Organs vorkommen. Es wäre zu nennen Kompression und Atrophie des Lebergewebes, Ikterus und Stauung. Auch fettige Degeneration der Leberzellbalken wurde beobachtet. Es wurden auch Fälle mit ausgesprochener Cirrhose gesehen. Karl Fischer führt bei seinem Fall die Bindegewebswucherung auf luetischen Ursprung zurück. Bindegewebsvermehrung wurde festgestellt von de Vecchie und Ford (citiert nach Marx) und bei den noch zu erwähnenden Fällen von Löhlein, Schönberg, Kothny und Kahle. Die beiden letztgenannten beobachteten eine typische Laënnecsche Cirrhose.

Es taucht hier unwillkürlich die Frage auf, ob in diesen Fällen genetisch irgendwelche Beziehungen zwischen Cirrhose und Tumor bestanden. Bekannt ist das Vorkommen des primären Carcinoms in cirrhotisch veränderter Leber. Schmaus, der das Zusammentreffen von hypertrophischer Lebercirrhose und diffusem primären Lebercarcinom erwähnt, lässt die Entscheidung darüber, ob die Cirrhose die Ursache des Carcinoms ist oder umgekehrt, offen. Für die primären Bindegewebsgeschwülste in der Leber dürfte jedenfalls wohl auch das gleiche gelten, wenn auch hier ein Zusammenhang mit einer vorhandenen Cirrhose bestehen würde.

Was die Prognose der primären Lebersarkome anlangt, so muss sie im allgemeinen als schlecht bezeichnet werden. Das von Israel operierte Kind ging zum Beispiel drei Monate nach der Operation

an ausgedehnten Metastasen zugrunde. Wenn auch Metastasen nicht immer vorkommen, so muss man doch mindestens von einer lokalen Bösartigkeit dieser Geschwülste sprechen. Die Wucherung in das normale Lebergewebe ist meist so stark, dass wenn von diesem überhaupt noch etwas übrig ist, die Funktion dieses wichtigen Organes doch sicher sehr stark beeinträchtigt und mit der Zeit fast ganz aufgehoben wird. Bei sehr vielen Fällen treten durch den Druck der Tumormassen auf die Gefässe bald Erscheinungen von seiten des Herzens und der Lungen auf, die häufig den Tod bedingen. Kümmel exstirpierte zwar ein Lebersarkom und die Patientin wurde als geheilt entlassen, doch wurden anscheinend keine Nachuntersuchungen angestellt. Die Operation wurde wegen angeblichem Gallenblasenleiden ausgeführt und statt der erkrankten Gallenblase fand sich ein verhältnismässig kleiner Tumor in der Leber. Abgesehen davon, dass es fraglich ist, ob es sich in diesem Falle um eine wirkliche Dauerheilung handelt, wird es doch nur selten vorkommen, dass eine Geschwulst der Leber im Anfang ihrer Entwicklung so erkannt wird, dass sie operiert wird.

Ich füge nun einige Fälle von primären Bindegewebsgeschwülsten der Leber an, die nach der von Marx unternommenen Zusammenstellung der bis zum Jahre 1903 bekannten Veröffentlichungen derartiger Tumoren beschrieben wurden. Es ist bemerkenswert, dass sie alle eine gewisse Ähnlichkeit haben. Es handelt sich um die Fälle von Bernhard Fischer, Kothny, Hachfeld, Löhlein, Kahle, Schlesinger und Schönberg.

Bei B. Fischer handelt es sich um folgenden Befund: Bei einem 45jährigen Mann war die Leber von zahlreichen schwarzroten Knoten durchsetzt, die Zentren der Acini waren dunkel. Er vergleicht das Geschwulstgewebe mit dem Bau eines mit schwarzem Blut vollzogenen Schwammes, dessen Maschen bald sehr eng, bald sehr weit sind. Mi-

kroskopisch sah er die Bluträume von sehr dicht stehenden und gewuchertem Endothel ausgekleidet, das den Kupfferschen Sternzellen entsprach. Die Kerne besassen alle nur denkbaren Formen. In der Peripherie der Geschwulstknoten fanden sich überall nachweisbare Uebergänge von normalem Kapillarendothel bis zu Geschwulstzellen. Bemerkenswert ist, dass von den Endothelien eine Blutbildung ausging. Sämtliche Formen der weissen und kernhaltigen roten Blutkörperchen konnten nachgewiesen werden. Fischer sieht seinen Fall als embryonalen Anlagefehler des Kapillarendothels der Leber an und erklärt so die Entstehung der Geschwulst.

Einen ähnlichen Fall beschreibt Löhlein. Bei einem 32jährigen Mann war die Leber eigentümlich deformiert, ihre Oberfläche höckerig und bunt gefärbt. Makroskopisch erinnerte die Schnittfläche an Hämangiome. Mikroskopisch zeigte das Leberparenchym teils hyperplastische Bezirke, teils Nekroseherde, weiterhin über die ganze Leber verbreitet eine Wucherung des Kapillarendothels, die vielfach einen geschwulstartigen Charakter trug. Die Kapillaren waren strotzend mit Blut gefüllt. Löhlein glaubt mit Sicherheit festgestellt zu haben, dass aus derartigen Kapillarektasien die grossen Bluträume hervorgegangen sind. Er will auch Blutbildung durch die wuchernden Kapillarendothelien beobachtet haben.

Bei dem von Kothny veröffentlichten Fall bot die Leber eines 54jährigen Mannes das Bild der Laënnec'schen Cirrhose mit neugebildeten Leberläppchen. Daneben fanden sich gelbe Knoten, die teilweise durch Hämorrhagien dunkel gefärbt waren. Mikroskopisch zeigte sich auch das für Cirrhose typische Verhalten der Zellelemente. Die die Blutkapillaren zwischen den Leberzellen auskleidenden Endothelzellen fielen durch ihre besondere Grösse und dunkle Färbung auf. Teilweise war zu sehen, dass die Tumorzellen, die wie vergrösserte Endothelzellen aussahen, nicht nur die zum Teil erweiterten Blut-

räume auskleideten, in ihnen wucherten und sie teilweise ganz ausfüllten, sondern dass sie sich auch mitunter losgelöst hatten und im Bindegewebe und auch in's Lebergewebe destruierend wuchsen. Für den Ausgangspunkt hält Kothny wie oben B. Fischer bei seinem Fall die Kupfferschen Sternzellen. Die Geschwulstbildung liess sich bis zu ihren ersten Anfängen aus den genannten Zellen zurückverfolgen. Kothny bezeichnet die Neubildung als Hämangioendotheliom.

Hachfeld beschreibt ein ähnliches Bild bei einer 34jährigen Frau, bei der klinisch die Diagnose auf Myodegeneratio cordis, Bronchitis purulenta, Cirrhosis hepatis, Ascites und Perihepatitis gestellt war und auch an eine tuberkulöse Peritonitis und einen abgelaufenen Typhus gedacht worden war. An einer druckempfindlichen Stelle rechts unterhalb des Rippenbogens wurde eine wenig deutlich abgegrenzte Geschwulst gefühlt. Bei der Sektion ergab es sich, dass die linke stark geschwundene Leberhälfte äusserlich feinhöckerig war wie bei einer Cirrhose. Ihr Gewebe war dunkelrotgrau mit weissen derben sehnigen Einlagerungen durchsetzt. Zahlreiche prallgefüllte Gefässe waren besonders im Ligamentum coronarium zu sehen. Der rechte Leberlappen zeigte ein ähnliches Bild. Zwischen weniger harten rötlichen Abschnitten quoll hellgelbgraues Lebergewebe hervor. Die Lebervenen der linken Hälfte waren von ihrem Eintritt in die Cava an überall thrombosiert. Doch sahen die auf der Innenseite der Venenwand befindlichen feinhöckerigen Wucherungen nicht einer gewöhnlichen Organisation eines Thrombus ähnlich, sie bot vielmehr das Bild eines von innen her chemisch gereizten Gefässrohres. Mikroskopisch war festzustellen, dass in den normalen Teilen die Kapillaren eine verdickte Wand besassen. In ihrem Innern befanden sich viele Zellelemente vom Typus der Kupfferschen Sternzellen. An anderen Stellen zeigten sich in den erweiterten Kapillaren zerfallene rote Blutkörperchen, kleine Rundzellen vom Lymphocytentyp und auch grössere

mit verschiedenen Übergängen in vielgestaltigere. Vielkernige Zellen waren auch darunter. Diese füllten die Kapillaren vielfach wie Sternzellen aus und stellenweise lagen sie so in der Tunica propria der Kapillaren, dass der Eindruck entstand, als ob sie selbst das Endothel wären. Die Geschwulstzellen waren besonders dort gross, wo sie an der freien Oberfläche lagen und von Blut umspült wurden. Blutbildung durch die Endothelien, wie sie B. Fischer und Löhlein beobachteten, konnte nicht festgestellt werden.

Dagegen konnte dies wieder Kahle bei dem von ihm untersuchten Tumor, den er als Angiosarkom bezeichnet, beobachten. Es handelte sich um einen 58jährigen Mann. Das makroskopische Aussehen der Leber war im allgemeinen dasselbe wie in den letztgenannten Fällen. Mikroskopisch bot sich das Bild einer hochgradigen hypertrophischen Lebercirrhose mit Hämangiosarkom. In einem Netzwerk von breiten Bindegewebszügen fand sich eine ausgedehnte Neubildung von Blut- und Gallengangskapillaren. Die von feinem Bindegewebe umgebenen Leberzellen waren zum Teil fettig degeneriert. An Stellen, an denen das Lebergewebe zugrunde gegangen war, fanden sich Bluträume, die von Bindegewebs-, Zell- und Kapillarendothelzügen durchzogen waren. Hier konnte beobachtet werden, dass die verdickten und mehr kubisch gewordenen Endothelzellen in das Lumen der Bluträume hineinragen oder bereits losgelöst in ihnen liegen. Die veränderten Endothelien wucherten und vermehrten sich nun und bildeten Tumorknoten, die in ihrem Bau einem polymorphkernigen Sarkom sehr ähnlich sahen. Auch infiltratives Wachstum zwischen die Leberzellbalken wurde festgestellt. Auch konnte beobachtet werden, wie der Tumor in die Wand grösserer Gefässe einbrach und von da ausgehend das Innere der Gefässe auskleidete. Kahle glaubt, dass die Geschwulstzellen nach Art der ersten embryonalen Blutbildung in der Leber sich entwickelten und weiter differenzierten bis zu scheinbar fertigen polymorphkernigen

Leukocyten. Der Beweis hierfür wird in den festgestellten lückenlosen Uebergangsbildern und im Vorhandensein der Oxydasereaktion der reifen und unreifen Geschwulstzellen erblickt.

Schönberg untersuchte zwei ähnliche Fälle.

Bei dem ersten handelt es sich um einen 42jährigen Mann. Die klinische Diagnose lautete: Weilsche Krankheit. Als Todesursache wurde bei der Sektion akute Myelämie angenommen. Die Leber war makroskopisch von unregelmässigen gelblichen und roten Herden durchsetzt, die jedoch nicht den Eindruck eines Tumors machten. Die Pfortaderäste waren vereinzelt thrombosiert. An den übrigen Organen war makroskopisch nichts festzustellen, was für Tumorverdacht sprach. Mikroskopisch war ein gut ausgebildeter Tumor zu sehen, der deutlich von den Endothelien der Leberkapillaren seinen Ursprung nahm und diffus das Lebergewebe durchsetzte. Schönberg konnte Uebergangsformen vom Endothel bis zum fertigen Tumor feststellen. Die Endothelzellen nahmen anfangs an Grösse zu und fingen später an zu wuchern. In den mit Geschwulstzellen angefüllten Kapillaren war mitunter noch ein deutlicher Zusammenhang der Tumorelemente mit den Gefässendothelien festzustellen. Daneben waren kernhaltige rote Blutkörperchen und Myelocyten vorhanden. Riesenzellen mit unregelmässigem Protoplasma und grossen, vielfach verklumpten Kernen lagen mitunter der Kapillarwand so an, dass man ihre Herkunft von dem Endothel gleichfalls annehmen muss. Schönberg ist der Ansicht, dass die bei der Sektion auf Grund der Blutuntersuchung gestellte Diagnose „akute Myelämie" dadurch ihre Erklärung findet, dass eine Ausschwemmung dieser Blutelemente kurz vor dem Tode stattfand. Er fand sie in grösserer Anzahl nur in den grossen Gefässen und der Leber. Metastasen fanden sich mikroskopisch in den Lungen.

Bei dem zweiten Fall handelt es sich um eine 23 Jahre alte Frau, die wegen Tuberkulose zur Sektion gekommen war. In der vergrösser-

ten Leber war der rechte Lappen fast ganz von einem Tumor eingenommen, der von seiner Umgebung scharf abgegrenzt war. Mikroskopisch war die Geschwulst sehr zellreich. Zahlreiche und weite Gefässräume waren von Tumormassen teils vollständig ausgefüllt. Mitunter war statt des Endothels eine mehrschichtige Lage von den Tumorelementen ähnlichen Zellen zu sehen. An anderen Stellen zeigte der Tumor scheinbar eine mehr diffuse Ausbreitung unabhängig von den Gefässen und Aehnlichkeit mit dem Bau eines Sarkoms. Kapillaren, die in diesen Partien lagen, wiesen deutlich einen Übergang ihres Endothels in Tumor auf. Die Tumorzellen waren gross. Manchmal lagen mehrere Kerne in einer Zelle. In ihrem Protoplasma waren vielfach rote Blutkörperchen, teils noch gut erhalten, teils farblos zu sehen. In ihnen und dicht daneben ist Blutpigment nachzuweisen. Neben den Tumorzellen oder auch in ihnen zusammen mit den roten Blutkörperchen fallen noch an Russelsche Körperchen erinnernde hyaline Kugeln auf. Die Bindegewebszüge zwischen den Tumorherden waren breit, die Leberpartien komprimiert und atrophisch. Daneben befanden sich diffus verstreut angiomatöse Stellen. Schönberg bezeichnet den Tumor wegen seiner engen Beziehung zum Endothel und wegen seiner den Endothelien zukommenden ausgesprochenen Phagocytose als Endotheliom der Blutgefässe.

Von Schlesinger wurde gleichfalls eine als primäres malignes Angioendotheliom bezeichnete Geschwulst in einer cirrhotischen Leber beschrieben. Der Tumor, der auch blutbildende Eigenschaften besass, gleicht fast vollkommen dem von B. Fischer beobachteten.

Schönberg führt in seiner Arbeit noch zwei Fälle an, einen von Maresch und einen von v. Falkowski. Maresch fand in der Schilddrüse einen gleichartigen Tumor. Bei dem von v. Falkowski untersuchten Fall waren neben angiomatösen Bildungen der Leber, Milz und Haut eine endotheliale und syncytiale Wucherung der Leberkapillaren

mit Blutbildungsherden zu sehen. Der Tumor wird als eine embryonale Wucherung eines nicht vollkommen differenzierten Gewebes aufgefasst. Da bei beiden Fällen nicht feststeht, welches der primäre Tumor ist, kann man sie nicht einwandfrei zu den anderen Fällen von primären Hämendotheliomen der Leber rechnen.

Die angeführten Fälle von Löhlein, Kothny, B. Fischer, Hachfeld, Kahle, Schlesinger und Schönberg sind sicher primäre Hämangioendotheliome der Leber. Auch der von Marx beschriebene Fall hat eine gewisse Ähnlichkeit mit diesen Tumoren und wird in der Literatur auch dazu gerechnet. Er soll gleichfalls von der Gefässwandung ausgegangen sein. Vielleicht könnte man ihn auch mit den von Windrath, Arnold und v. Kahl den untersuchten Geschwülsten vergleichen, deren Beobachtungen denen von Marx bezüglich des Ausgangspunktes der Geschwulstbildung sehr nahe kommen. Doch dürfte zur Zeit, als diese Fälle beschrieben wurden, der Begriff des Hämangiosarkoms und des Hämangioendothelioms noch nicht so geklärt gewesen sein, wie es jetzt der Fall ist. Es ist also leicht möglich, dass in der Literatur es eine Anzahl Fälle von Angiosarkomen gibt, die auf Grund ihrer Histogenese als Hämangioendotheliome bezeichnet werden müssten. Bei ihrer Untersuchung ist, wie aus den kurzen Angaben darüber ersichtlich ist, scheinbar auch weniger Gewicht auf ihren vermeintlichen Ausgang gelegt worden, als vielmehr darauf, den Tumor als primäres Sarkom der Leber und damit als Seltenheit festzulegen.

Zu den bisher veröffentlichten Fällen von primären Sarkomen der Leber füge ich nun eine weitere Beobachtung. Ich untersuchte die Leber, die von einem im Knappschaftslazarett Beuthen zur Sektion gekommenen Fall dem Pathologischen Institut in Breslau übersandt wurde.

Die Krankengeschichte wurde mir von Herrn Dr. Altmann gütigst zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm an dieser Stelle bestens danke.

Es handelt sich um einen 51jährigen Mann, der Anfang April 1925 an Bronchitis und Rachenkatarrh erkrankte. Am 11. Mai wurde er zur Erholung in ein Bad geschickt und am 10. Juni kam er wegen Pleuritis in's Krankenhaus.

Status: Mittelgross, kräftig gebaut in gutem Ernährungszustand mit etwas fahlgelber Hautfarbe. Scleren ikterisch verfärbt.

Pupillenreaktion beiderseits gleichweit. Reaktion prompt. Augenzittern. Zunge etwas belegt.

Klopfschall: rechts hinten von der Mitte der Scapula nach abwärts zunehmende Dämpfung, links hinten unten geringe Schallverkürzung, links stark abgeschwächtes Atemgeräusch. Der Stimmfremitus ist aufgehoben. Links hinten unten Knisterrasseln, rechts vorn geringe Schallverkürzung unterhalb der dritten Rippe in die Leberdämpfung übergehend. In der rechten Axilla abgeschwächtes Atmen. In der linken Lunge vereinzelt feinblasiges Rasseln.

Herzgrenzen rechts ein Querfinger ausserhalb der Mamillarlinie. Spitzenstoss im vierten Interkostalraum, rechts ein Querfinger ausserhalb der rechten Sternallinie.

Töne beschleunigt, regelmässig. Erster Ton unrein, zweiter Ton akzentuiert. Puls beschleunigt, gespannt, schnellend, regelmässig. Arterienrohr verhärtet.

Leib gleichmässig gespannt. In der Magengrube und rechten Oberbauchgegend Muskelspannung, daselbst starke Druckempfindlichkeit.

Bauchdeckenreflexe schwach auslösbar. An den Streckseiten der Unterschenkel und am Ellbogen Psoriasispapeln. An den Fussknöcheln leichte Oedeme. Reflexe normal. Babinski negativ.

12. 6. Die Probepunktion der Pleura ergibt Blut.

16. 6. Zunahme der ikterischen Verfärbung, Verschlechterung der Herztätigkeit; beschleunigte, oberflächliche Atmung.

19. 6. Puls dauernd klein, verlangsamt, weich. Lungenbefund unverändert. Druckempfindlichkeit dicht unter dem Processus xiphoides nach der rechten Seite hinziehend. Leber vergrössert. Hochstand des Zwerchfells.

21. 6. Unter zunehmender Herzschwäche Exitus letalis.

Bei der am selben Tage vorgenommenen Sektion wurde ausser in der Leber nirgends eine Geschwulst oder andere wesentliche Veränderungen gefunden.

Die Leber ist stark vergrössert und deformiert. Ihr transversaler Durchmesser beträgt 34 cm, der sagittale an der dicksten Stelle 29 cm und der frontale 15 cm. Ihr Gewicht beträgt (in fixiertem Zustande) 4250 g. Der rechte Lappen ist bedeutend vergrössert. Das Ligamentum coronarium befindet sich in der Mitte des linken Drittels der gesamten Leber. Die Oberfläche ist stark gehöckert. Knollenartige narbige grosse und kleine Knoten und dazwischen runde nabelförmige und längliche Einziehungen fallen besonders an Vorder- und Unterfläche auf. Die Farbe der Knoten ist teils gelblich gefleckt, teils dunkelrot. Die Leberränder sind abgerundet. An dem Übergang der Vorder- zur Unterfläche des rechten Lappens und an der lateralen Seite des linken Lappens wölbt sich je eine längliche knollenartige Masse so vor, dass zwischen ihr und der Unterfläche eine Art Tasche entsteht. Die an das Zwerchfell grenzende Fläche ist mehr glatt. Hier ragen nur einige wenige verschieden grosse Knoten über die Oberfläche hervor. Die Schnittfläche ist sehr blutreich. Von normalem Lebergewebe ist nur noch sehr wenig zu sehen. An dessen Stelle sind grosse mitunter über kirschkerngrosse und kleinere gelbliche runde und vielgestaltige Knoten getreten, die teils scharf abgegrenzt sind, teils durch weissliche Stränge mit einander verbunden sind. Dazwischen liegen dunkelrote etwas eingesunkene Gewebsstücke. In den lateralen Teilen beider

Lappen ist das Gewebe um die Knoten grünlich gefärbt. Einzelne Knoten sind im Zentrum dunkelrot und besitzen einen hellen Rand von verschiedener Breite. Daneben sieht man auch solche ohne diesen. Die dunkelroten Centren bestehen aus Gerinnseln. Dort wo sie fehlen, wird ein schwammartiges Maschenwerk sichtbar. Von den Bändern der grössten Gefässe gehen weissliche Stränge radiär aus, die sich verflechten und die genannten Knoten umschliessen. Dadurch entsteht ein eigentümliches Maschenwerk, das sich bis an die Leberoberfläche erstreckt.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden verschiedene Teile von dem gewonnenen Leberpräparate ausgeschnitten, einmal makroskopisch unverändert erscheinende, ferner Partien, die den gehöckerten narbigen Partien des Tumors entsprachen und dann Teile aus den kompakten Tumormassen sowie aus den Stellen, die als Blutgefässelemente darstellende Abschnitte erschienen.

Es wurden Einbettungen in Paraffin nach Fixierung in 4 % Formalin vorgenommen und dann die Schnitte nach den üblichen Färbemethoden (Haematoxylin-Eosin, Haematoxylin van Gieson, Weigerts Elastin und Fibrinfärbung) fertiggestellt.

Schon in den kompakten Tumorbestandteilen finden sich reichlich Blutgefässe. Man sieht bei schwacher Vergrösserung unter der Leberkapsel normales Lebergewebe, in welchem sich mit Haematoxylin im allgemeinen blau gefärbte fremdartige Einlagerungen feststellen lassen. Bei stärkerer Vergrösserung erweist sich das Leberparenchym, soweit es keine fremden Zelleinlagerungen zeigt, als intakt. Die Gefässe, die schon bei schwacher Vergrösserung auffielen, liegen wie in Maschen zum Teil eng, zum Teil erweitert, mitunter dicht beieinander, mitunter in grösseren Abständen. Bei ganz starker Vergrösserung stellt man fest, dass die Gefässe in ihrem Innern eine plasmaartige

Masse zeigen, in der sich vereinzelt weisse Blutkörperchen, Leukocyten und Lymphocyten, finden. Die Wandung dieser Gefässe zeigt indessen unzweifelhaft eine starke Vermehrung und Wucherung der sie auskleidenden Zellen. Fasst man diese Zellen in's Auge, so sieht man einen eosinrosa gefärbten Protoplasmasaum und einen deutlich mit Haematoxylin blau gefärbten Kern. Sie haben bald runde, bald ovale und bald mehr spindelförmige Konturen und Kerne. Diese Vielgestaltigkeit der Zellen findet sich immer in verschiedensten Stellen und Ebenen. Im allgemeinen scheint der Typus der Spindelform zu überwiegen. Die Wucherung dieser Zellen wird mitunter derart stark, dass sie in dichten Lagen und mehrfachen Schichten platt aneinander gedrückt der Gefässwand anliegen. Diese Gefässe mit ihren Sprossungen bilden mitunter den Mittelpunkt der Tumorelemente. Untersucht man nun die kompakten Tumormassen bei stärkster Vergrösserung näher, so sieht man, dass es sich um chromatinreiche Zellen handelt, welche im grossen und ganzen ähnlichen Bau wie die eben genannten an der Gefässwand liegenden Zellen haben. Sie liegen dicht beieinander und werden nur mitunter von einem feinen bindegewebigen Stroma septiert. An anderen Stellen indessen liegen sie wie in Wirbeln und scheinen mehr von den äusseren Schichten der Gefässwände ihren Ausgang zu nehmen. Hier haben die Tumorzellen durchweg spindeligen Charakter. Sie wachsen destruktiv in's Lebergewebe hinein und finden sich auch an Stellen, die im grossen und ganzen keine Veränderungen des Leberparenchyms aufweisen. An einzelnen Stellen sind die Leberzellen bald mehr, bald weniger auseinandergedrängt. In den dadurch entstandenen Lücken sind teils spindelige, teils grosse runde Zellen sichtbar, die meist den Leberzellen eng anliegen, jedoch deutlich in das Lumen vorspringen. Mitunter sieht man begleitende sekundäre Entzündung, vereinzelt stellt man Zellverklumpungen und Riesenzellbildung fest. Mitotische Zellteilungsfiguren sind nicht zu finden.

In den unverdächtigen Partien kann man eine Vermehrung des Bindegewebes sehen. Diese Bindegewebsstränge ziehen dann bis in den Tumor hinein, ohne dass sich indessen eine wesentliche Vermehrung nach dem Bilde einer beginnenden oder ausgesprochenen Cirrhose feststellen liesse. Die Elastinfärbung zeigt keine Vermehrung der elastischen Faserelemente insbesondere an den gewucherten Gefässpartien. Die Fibrinfärbung ergibt, dass sich nur sehr wenig Fibrin zwischen den Leberzellbalken befindet. An anderen Stellen insbesondere im Tumorgewebe und in den erweiterten Kapillaren ist keins nachzuweisen.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass es sich um eine Neubildung in der Leber handelt mit deutlichem destruktivem Wachstum. Der Umstand, dass sich ein Hineinwachsen der Tumorzellen zwischen die Leberzellbalken nachweisen lässt, die teilweise stark auseinander gedrängt werden, spricht in erster Linie dafür. Auch lässt sich von normalem Lebergewebe verhältnismässig nur noch wenig feststellen. Die Tumormassen bilden den Hauptbestandteil des Organs. Metastasen konnten makroskopisch nicht nachgewiesen werden. Doch auch ohne Metastasen spricht das destruktive Wachstum schon allein für die Bösartigkeit der Geschwulst. Eine lokale Bösartigkeit ist jedenfalls vorhanden und das entspricht auch der Ansicht Henkes von der Gutartigkeit oder Bösartigkeit der Endotheliome, zu denen ich vorliegenden Tumor aus noch näher darzulegenden Gründen rechne, im allgemeinen. Wenn auch vielleicht anzunehmen ist, dass im vorliegenden Falle der Tod auf die Erscheinungen von seiten des Herzens zurückzuführen ist, was ja auch am Ende mit der enormen Grösse der Leber im Zusammenhang steht, so dürfte es aber doch sicher sein, dass die Funktion der Leber, dieses lebenswichtigen Organs, die ohnehin schon stark durch die gewaltigen Tumoreinlagerungen beeinträchtigt sein musste, durch das weitere Wachstum bald ganz hätte aufhören

müssen. Schätzungsweise waren fast $^4/_5$ der Leber von Geschwulstmassen durchsetzt. - Zweifel darüber, dass der Tumor in der Leber primär ist, bestehen nicht.

Wie ist nun der histologische Befund des näheren zu werten?

Wir sahen teilweise im Lebergewebe erweiterte Bluträume in grosser Zahl, die zunächst das Bild eines Hämangioms boten. Ihre Wandung zeigte deutlich eine Wucherung der sie auskleidenden Zellelemente, des Endothels. Mitunter sind diese Zellen in mehreren Schichten der Innenwand der Gefässe angelagert und ragen stellenweise wie Papillen in die erweiterten Bluträume hinein. An anderen Stellen sind sie um die Gefässe gelagert. Es ist also bestimmt eine Beziehung festzustellen zwischen Gefässwand und Geschwulstzellen. Dafür, dass der Ursprung des Tumors in dem Endothel der Gefässe zu suchen ist, spricht einmal die starke Wucherung des Endothels und dann auch der Zusammenhang und die Ähnlichkeit der Geschwulstzellen mit den gewucherten Endothelien. An Stellen, an denen die Tumorelemente dicht beieinander liegen, sind sie meist kleiner, spindeliger als in der Nähe der Gefässe. Ob nun die Wucherung der Endothelien zur Angiombildung führte oder ob die Endothelien bereits vorhandener Hämangiome zu wuchern anfingen, lässt sich im vorliegenden Falle mit Sicherheit nicht nachweisen. Einzelne Bilder sprechen mehr für das erstere. An manchen Stellen sieht man nämlich, mitten im normalen Lebergewebe, plötzlich die Leberzellbalken auseinandergedrängt und dazwischen vereinzelt grosse Zellen von dem Aussehen der beschriebenen Endothelzellen. Sie entsprechen den sogenannten Kupfferschen Sternzellen. Es macht den Eindruck, als wenn sie zu wuchern beginnen und hier der Ursprung des Tumors zu suchen ist. Diese Bilder finden sich bald mehr bald weniger ausgeprägt. Es sind auch deutliche Uebergänge zu mehr angiomatösen Partien festzustellen.

Jedenfalls kann mit ziemlicher Sicherheit gesagt werden, dass es sich hier um ein Hämangioendotheliom handelt. Nach Borst kommt diese Geschwulst ja auch in Knochenmark, Nieren, Nebennieren, Hoden, Ovarien, Uterus, Schilddrüse, Milz, Haut usw. vor. Henke sagt von diesen Tumoren: „Bei dem echten Hämendotheliom handelt es sich . . . um ausgiebigere endotheliale Wucherungen in das Lumen von Blutgefässen arterieller oder venöser Natur hinein". In diesem Sinne möchte auch ich den vorliegenden Tumor deuten.

Die Bilder gleichen auch im allgemeinen den oben angeführten Fällen von Hämangioendotheliomen, nur dass keine Blutbildung wie von B. Fischer, Kahle, Löhlein, Schlesinger und Schönberg festgestellt werden konnte. Obgleich die Leber in ihrem makroskopischen Aussehen das Bild einer Cirrhose bot, waren histologisch keine Anhaltspunkte wie bei Kothny und Kahle dafür vorhanden. Am ähnlichsten dürfte das mikroskopische Aussehen und Verhalten, jedoch mit der oben gemachten Einschränkung, dem von Löhlein beschriebenen Falle sein und vielleicht noch dem ersten von Schönberg.

Am Schluss meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Fr. Henke meinen verbindlichsten Dank aussprechen für die Ueberlassung der Arbeit und die Anregungen, die ich von ihm dazu erhielt. Danken möchte ich besonders auch Herrn Dr. M. Silberberg für die freundliche Unterstützung, die er mir in jeder Weise hat angedeihen lassen, und für das Interesse, das er jederzeit der Arbeit entgegengebracht hat.

Literaturübersicht.

Aschoff, Pathologische Anatomie. Jena 1921.

Arnold, Zwei Fälle von primärem Angiosarkom der Leber. Zieglers Beiträge Bd. 8, 1890.

Borst, Pathologische Histologie. Leipzig 1922.

B. Fischer, Ueber ein primäres malignes Angioendotheliom der Leber. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte. Köln 1908.

Karl Fischer, Ueber ein primäres Sarkom der Leber. In. Dissert. Würzb. 1900.

de Haan, Primäres Angiosarkoma multiplex der Leber. Zieglers Beiträge Bd. 34, 1903.

Hachfeld, Primärer Leberkrebs nach cirrhotischer Schrumpfung usw. Primäres malignes Endotheliom der Leber, im Bilde einer Lebercirrhose. In. Dissert. Halle 1914.

Fr. Henke, Mikroskopische Geschwulstdiagnostik. Jena 1906.

Israel, Operation eines primären Lebersarkoms. Deutsche Med. Wochenschrift 1894.

v. Kahlden, Ueber das primäre Sarkom der Leber. Zieglers Beiträge Bd. 21, 1897.

Kahle, Ueber ein Hämogonien und Leukocyten erzeugendes Angiosarkom in cirrhotischer Leber. Virchows Archiv Bd. 226, 1919.

Kothny, Ueber ein Hämangioendotheliom in cirrhotischer Leber. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10, 1912.

Kümmel, Ein exstirpiertes primäres Lebersarkom. Deutsche med. Wochenschrift 1895.

Löhlein, Ueber eine eigentümliche Lebererkrankung. Deutsche pathol. Gesellschaft, Leipzig 1909.

Marx, Primäres Sarkom der Leber. Zentralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anatomie Bd. 15, 1904.

Derselbe, Ueber einen eigenartigen primären Tumor der Leber. Zieglers Beiträge Bd. 36, 1904.

Peyser, Ein Fall von Angiosarkom der Leber und des Magens. In. Dissert. München 1893.

De Ruyter, Congenitale Geschwulst der Leber und beider Nebennieren. Langenbecks Archiv Bd. 40, 1890.

Scheidemandel, Ein Fall von primärem Sarkom der Leber. In. Dissert. Erlangen 1903.

Steinhaus, Pathologisch anatomische Kasuistik. Zentralbl. für allgem. Pathol. und pathol. Anatomie Bd. 11, 1900.

Schlesinger, Primäres malignes Angioendotheliom in der cirrhotischen Leber. In. Dissert. Frankfurt 1920.

Schmaus, Grundriss der pathologischen Anatomie. Wiesbaden 1904.

Schönberg, Das Hämangioendotheliom der Leber. Frankfurter Zeitschr. für Pathologie Bd. 29, 1923.

Windrath, Ueber Sarkombildungen der Leber mit Beschreibung eines Falles von primärem Spindelzellensarkom der Leber. In. Dissert. Freiburg 1895.

Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. Jena 1901.

Lebenslauf.

Am 25. August 1897 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hermann Blumberg in Trachenberg in Schlesien geboren und bin preussischer Staatsangehörigkeit. Ich besuchte nach der Elementarschule in meiner Vaterstadt von Ostern 1908 an das St. Matthiasgymnasium in Breslau, wo ich 1919 das Reifezeugnis erhielt. Im Jahre 1916 kam ich zum Militär und nahm an den Kämpfen in den Karpathen, in Rumänien, Italien und in Frankreich teil. Im September 1918 geriet ich in amerikanische Gefangenschaft und kehrte im September 1919 in die Heimat zurück. Vom Oktober 1919 ab besuchte ich die Universität zu Breslau und widmete mich dem Studium der Medizin. Mit Ausnahme des Sommersemesters 1921, währenddessen ich in Innsbruck studierte, war ich in Breslau immatrikuliert und bestand am 19. Januar 1924 die medizinische Staatsprüfung. Am 15. Oktober 1924 erhielt ich die Approbation als praktischer Arzt.

Alexander Blumberg.